

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

EBETAXEL 100 mg/16,6 ml IV İnfüzyon İçin Konsantre Çözelti İçeren Flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Paklitaksel 6 mg/ml

Yardımcı maddeler:

Polioksil hint yağı 522.4 mg/ml

(polioksil kastor yağı)

Etanol 401.7 mg/ml

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyon için steril konsantre çözelti

Berrak, renksiz veya hafif sarı renkli çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Over Kanserinde

EBETAXEL,

- Platin içeren bir ilaç ile kombine olarak ilerlemiş veya metastatik over kanserinin birinci basamak tedavisinde,
- İlerlemiş veya metastatik over kanserinin ikinci basamak tedavisinde endikedir.

Meme Kanserinde

Erken evre adjuvan tedavide:

- EBETAXEL'in, nod pozitif meme kanserinin adjuvan tedavisinde antrasiklin ve siklofosamid tedavisini takiben kullanımı endikedir.

Birinci basamak tedavide:

- EBETAXEL ilerlemiş veya metastatik meme kanserinin birinci basamak tedavisinde;
 - Antrasiklin tedavisinin uygun olduğu hastalarda bir antrasiklinle kombine olarak veya
 - Antrasiklin tedavisinin uygun olmadığı hastalarda tek ajan olarak veya
 - HER-2'si kuvvetli pozitif (3 pozitif veya FISH tekniği ile pozitif) olduğu immunohistokimyasal yöntem ile tayin edilen hastalarda trastuzumab ile kombine olarak endikedir.

İkinci basamak tedavide:

- EBETAXEL, kombinasyon kemoterapisinin başarısız olduğu metastatik meme kanserinin ikinci basamak tedavisinde endikedir. Uygulanan birinci basamak tedavisinde klinik açıdan kontrendikasyon bulunmadıkça bir antrasiklin yer almalıdır.

Küçük Hücreli Olmayan Akciğer Kanserinde (NSCLC)

EBETAXEL, küçük hücreli olmayan akciğer kanserinin birinci basamak tedavisinde küratif cerrahi müdahale veya radyasyon tedavisi almayacak hastalarda bir platin bileşiği ile kombine olarak endikedir.

Kaposi Sarkomada

AIDS'e bağlı Kaposi Sarkoma'nın ikinci basamak tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonlarının riskini azaltmak için EBETAXEL uygulanmasından önce bütün hastalara ön tedavi yapılmalıdır. Bu tür bir ön tedavi EBETAXEL uygulamasından yaklaşık 6 ve 12 saat önce oral olarak veya yaklaşık 30 ila 60 dakika önce I.V. olarak uygulanan 20 mg deksametazon (veya eşdeğeri), 30 ila 60 dakika önce I.V. olarak 50 mg difenhidramin (veya eşdeğeri) ve 30 ila 60 dakika önce 300 mg simetidin veya 50 mg ranitidin'den oluşabilir.

Daha sonraki EBETAXEL dozları, solid tümörü olan hastalarda nötrofil sayısı >1500 hücre/mm³ ve trombosit sayısı >100000 hücre/mm³ (Kaposi sarkomalı hastalarda <1000 hücre/mm³) olana kadar uygulanmamalıdır. Ciddi nötropeni (<500 hücre/mm³) ya da ciddi periferik nöropati gelişen hastalarda daha sonraki ilaç uygulamalarında doz %20 azaltılmalıdır. Nörotoksisite insidansı ve nötropeni şiddeti doz ile artar.

İlerlemiş veya metastatik over kanserinde

Kombinasyon tedavisi: Daha önceden tedavi görmemiş hastalarda her 3 haftada bir 3 saatlik I.V. infüzyonla 175 mg/m² dozunda uygulanır. Alternatif olarak her 3 haftada bir 24 saatlik I.V. infüzyonla 135 mg/m²'lik daha miyelosupresif bir doz kullanılabilir. Bir platin bileşiği ile kombine edilerek kullanılacak ise EBETAXEL platin bileşiğinden önce verilmelidir.

Tek ajan tedavisi: Daha önceden kemoterapi görmüş hastalarda önerilen rejim her 3 haftada bir 3 saatte intravenöz yoldan 175 mg/m²'dir.

Meme kanserinde

Adjuvan tedavi: EBETAXEL, antrasiklin ve siklofosfamid (AC) tedavisini takiben 4 kür olarak her 3 haftada bir 3 saatte intravenöz yoldan 175 mg/m² dozunda uygulanır.

İlerlemiş veya metastatik meme kanserinin birinci basamak, kombinasyon tedavisi: EBETAXEL, doksorubisin (50 mg/m²) ile kombine kullanılırken doksorubisinden 24 saat sonra verilmelidir. Önerilen EBETAXEL dozu her 3 haftada bir 3 saatte intravenöz yoldan 220 mg/m²'dir.

EBETAXEL'in trastuzumab ile kombine kullanımında tavsiye edilen dozu, kürler arasında 3 hafta bırakılarak 3 saatte intravenöz yoldan 175 mg/m²'dir. EBETAXEL infüzyonuna trastuzumabın ilk dozunu izleyen gün veya önceki trastuzumab dozu iyi tolere edilmişse trastuzumabın daha sonraki dozlarının hemen ardından başlanabilir.

Metastatik meme kanserinin tek ajan tedavisi: Her 3 haftada bir 3 saatte intravenöz yoldan 175 mg/m² olarak uygulanır.

Haftalık dozlama: Paklitaksel içeren ilaçlar meme kanseri tedavisinde 80-100 mg/m² dozunda haftada bir kullanılabilir.

Pre-medikasyon, EBETAXEL uygulamasından 30 dakika önce intravenöz deksametazon sodyum fosfat enjeksiyonu (deksametazon 8 mg) ve ranitidin hidroklorür enjeksiyonu (ranitidin 50 mg) veya famotidin enjeksiyonu (famotidin 20 mg) ve difenhidramin hidroklorür tablet (difenhidramin hidroklorür 50 mg) içerecek şekilde tamamlanmalıdır.

Deksametazonun başlangıç dozu 8 mg'dır. Bir sonraki uygulamaya kadar klinik olarak anlamlı herhangi bir aşırı duyarlılık reaksiyonu bildirilmemişse, devam eden haftada, deksametazon dozu önceki haftanın yarısı (4 mg) olacak şekilde azaltılır. Devam eden haftalarda klinik olarak belirgin bir aşırı duyarlılık reaksiyonu bildirilmez ise; minimum doz 1 mg olana kadar, doz önceki haftanın yarısı olacak şekilde azaltılır.

Küçük hücreli olmayan akciğer kanserinde

Kombinasyon tedavisi: Daha önceden tedavi görmemiş hastalarda her 3 haftada bir 3 saatlik I.V. infüzyonla 175 mg/m² dozunda uygulanır. Alternatif olarak her 3 haftada bir 24 saatlik I.V. infüzyonla 135 mg/m²'lik daha miyelosupresif bir doz kullanılabilir. Bir platin bileşiği ile kombine edilerek kullanılacak ise EBETAXEL platin bileşiğinden önce verilmelidir.

Tek ajan tedavisi: EBETAXEL 175-225 mg/m² dozunda her üç haftada bir 3 saatlik I.V. infüzyonla uygulanır.

AIDS'e bağlı Kaposi sarkomunda

İkinci basamak tedavi: Kürlar arasında 3 hafta ara bırakılarak 3 saatte intravenöz yoldan 135 mg/m² EBETAXEL ya da kürlar arasında 2 hafta ara bırakılarak 3 saatte intravenöz yoldan 100 mg/m² EBETAXEL uygulanır (doz yoğunluğu 45-50 mg/m²/hafta).

HIV hastalıkları ilerlemiş hastalarda gözlenen immunosupresyona dayanarak, bu hastalarda aşağıdaki modifikasyonlar önerilir:

1. Üç ön tedavi ilacından biri olan deksametazonun dozu oral yoldan 10 mg'a indirilmelidir;
2. EBETAXEL tedavisi yalnızca eğer nötrofil sayımı 1000 hücre/mm³ olursa başlatılmalı ya da tekrarlanmalıdır;
3. Takip eden EBETAXEL kürlarının dozu ciddi nötropeni (bir hafta ya da daha uzun bir süre <500 hücre/mm³) geliştiren hastalarda %20 azaltılmalıdır.
4. Klinik olarak endike olduğu şekilde eşzamanlı hematopoietik büyüme faktörü (G-CSF) başlatılmalıdır.

Uygulama şekli:

EBETAXEL, I.V. infüzyon yolu ile uygulanır.

EBETAXEL, mikropor membranı 0,22 mikrondan küçük olan in-line bir filtre ile uygulanmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda toksisite riski (özellikle III. - IV. Derece miyelosupresyon) artabilir. 3 ve 24 saatlik infüzyonlar için tavsiye edilen doz ayarlaması aşağıdaki tabloda sunulmuştur.

Hastalar miyelosupresyon ön bulguları bakımından yakından izlenmelidir.

Karaciğer Yetmezliği Olan Hastalar için Önerilen Doz

| <u>Transaminaz Seviyeleri</u> | | <u>Bilirubin Seviyeleri</u> ^a | <u>Tavsiye Edilen EBETAXEL Dozu</u> ^b |
|--------------------------------------|------|---|---|
| <u>24-saatlik infüzyon</u> | | | |
| < 2 x NÜS | ve | ≤ 1.5 mg/dL | 135 mg/m ² |
| 2 - < 10 x NÜS | ve | ≤ 1.5 mg/dL | 100 mg/m ² |
| < 10 x NÜS | ve | 1.6 - 7.5 mg/dL | 50 mg/m ² |
| ≥ 10 x NÜS | veya | > 7.5 mg/dL | Önerilmemektedir |
| <u>3 saatlik infüzyon</u> | | | |
| < 10 x NÜS | ve | ≤ 1.25 x NÜS | 175 mg/m ² |
| < 10 x NÜS | ve | 1.26 - 2.0 x NÜS | 135 mg/m ² |
| < 10 x NÜS | ve | 2.01 - 5.0 x NÜS | 90 mg/m ² |
| ≥ 10 x NÜS | veya | > 5.0 x NÜS | Önerilmemektedir |

^a 3 ve 24 saatlik infüzyonlar için verilen bilirubin seviye kriterleri arasındaki farklılıklar klinik çalışma dizaynındaki farklılıklardan dolayıdır.

^b Tavsiye edilen dozlar tedavinin ilk kürü içindir; daha sonraki kürlerde yapılacak doz azaltması bireysel toleransa göre yapılmalıdır.

NÜS = Normal üst sınır

Pediyatrik popülasyon: EBETAXEL'in 18 yaşın altındaki çocuklarda ve ergenlerde güvenliliği ve etkililiği kanıtlanmamıştır.

Geriatrik popülasyon: EBETAXEL'in yaşlılarda kullanımı ile ilgili yeterli çalışma yoktur.

Paklitaksel'den önce bütün hastalara kortikosteroid, antihistaminik ve H₂ antagonisti verilmelidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Paklitaksele veya özellikle polioksietillenmiş kastor yağı olmak üzere diğer bileşenlerine karşı alerjisi olanlarda kontrendikedir.

EBETAXEL, gebelik ve laktasyon döneminde kontrendikedir (bkz. bölüm 4.6).

Ayrıca başlangıç nötrofil sayısı 1500 hücre/mm³'den düşük solid tümörü olan hastalarda ve başlangıç ya da takip eden nötrofil sayımları 1000 hücre/mm³'den düşük olan AIDS'e bağlı Kaposi sarkomu olan hastalarda da kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

EBETAXEL kanser kemoterapi ilaçlarının kullanımında deneyimli bir doktorun gözetimi altında uygulanmalıdır. Önemli aşırı duyarlılık reaksiyonları gelişebileceğinden uygun destekleyici ekipmanların bulundurulması gerekir.

EBETAXEL seyreltilerek infüzyon şeklinde uygulanmalıdır.

EBETAXEL ile tedaviden önce hastalara kortikosteroidler, antihistaminikler ve H₂ antagonistleriyle ön tedavi uygulanmalıdır (*bkz; bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli*).

EBETAXEL bir platinum komponenti ile kombine olarak verildiği zaman platinum komponentinden önce verilmelidir.

Anafilaksi ve Aşırı duyarlılık Reaksiyonları

Anafilaksi ve ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonları, EBETAXEL alan hastalarda yaygın olarak oluşmuştur. Bu reaksiyonlar muhtemelen histamine bağlıdır. Ön tedaviye rağmen hastalarda nadiren ölümcül reaksiyonlar görülmüştür. Tüm hastalara kortikosteroidler, antihistaminikler ve H₂ antagonistleriyle ön tedavi uygulanmalıdır.

Ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonu görülürse EBETAXEL infüzyonu derhal kesilmeli ve hastaya bir daha EBETAXEL uygulanmamalıdır. Yüz ve boyunda kızarıklık, deri reaksiyonları, taşikardi, dispne ve hipotansiyon gibi aşırı duyarlılık reaksiyonları EBETAXEL tedavisinin kesilmesini genellikle gerektirmeyebilir, ancak dikkatli olunması gerekir.

Hematolojik Toksikite

Kemik iliği supresyonu (özellikle nötropeni) doza ve uygulanan programa bağlıdır ve doz sınırlayan toksisitedir. EBETAXEL ile tedavi sırasında sık sık kan sayımı yapılmalıdır. Başlangıç nötrofil sayısı 1500 hücre/mm³' den az (Kaposi sarkomu olan hastalarda 1000 hücre/mm³' den az olduğunda) olan hastalara EBETAXEL uygulanmamalıdır.

EBETAXEL ile yapılan bir kür tedavi sırasında ciddi nötropeni (500 hücre/mm³' den az) gelişmesi halinde sonraki kürlerin dozunun % 20 azaltılması önerilir.

Ağır Kalp İletim Anormallikleri

Tedavi sırasında ender olarak ağır iletim anormallikleri kaydedilmiştir. EBETAXEL uygulanması sırasında ciddi iletim anormallikleri gelişirse uygun tedavi uygulanmalı ve daha sonra EBETAXEL uygulandığında devamlı olarak elektrokardiyografik gözlem yapılmalıdır.

Kardiyovasküler Toksikite

EBETAXEL uygulanması sırasında hipotansiyon, hipertansiyon ve bradikardi gözlenmiştir; hastalar genellikle asemptomatiktir ve çoğunlukla tedavi gerekmez. Ciddi vakalarda, doktorun kararı doğrultusunda EBETAXEL infüzyonlarının kesilmesi ya da ara verilmesi gerekebilir. Özellikle EBETAXEL infüzyonunun ilk saatlerinde hayati bulguların sık sık gözlenmesi önerilir. Ciddi iletim anormallikleri olan hastalar dışında, devamlı elektrokardiyografik monitorizasyon gerekmez.

EBETAXEL, metastatik meme kanserinin birinci basamak tedavisinde trastuzumab veya doksorubisin ile kombine kullanıldığında kardiyak fonksiyonların izlenmesi tavsiye edilir (*bkz. bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler*).

EBETAXEL'in söz konusu kombinasyonları ile tedavi düşünülürken hastalar kardiyak geçmiş, fiziksel muayene, EKG, ekokardiyogram ve/veya MUGA incelemelerini kapsayan temel kardiyak değerlendirmeye tabi tutulmalıdırlar. Kardiyak fonksiyon, tedavi süresince her 3 ayda bir devamlı olarak izlenmelidir. İzleme kardiyak bozukluk gelişen hastaların tespit edilmesine yardımcı olabilir. Tedaviyi gerçekleştiren doktor tarafından ventriküler fonksiyon değerlendirmesinin sıklığına karar verilirken, uygulanan antrasiklinin kümülatif dozu (mg/m^2) dikkatle değerlendirilmelidir. Testlerde kardiyak fonksiyonda bozulma görülürse, bu asemptomatik olsa dahi, geri dönüşümsüz kardiyak hasar oluşması potansiyeline karşı tedaviye devam edilmesi halinde sağlanacak klinik yararlar tedaviyi gerçekleştiren doktor tarafından dikkatlice değerlendirilmelidir. Eğer tedaviye devam edilmesine karar verilirse kardiyak fonksiyon daha sık izlenmelidir (örn. her 1-2 siklus).

Sinir Sistemi

Her ne kadar periferik nöropati insidansı yüksek olsa da, ciddi semptomlar nadiren ortaya çıkar. Ciddi vakalarda, daha sonraki tüm EBETAXEL kürlerinde dozun % 20 azaltılması önerilir. EBETAXEL dehidrate etanol içerir ve bütün hastalarda etanolün merkezi sinir sistemi (MSS) üzerine olası etkileri ve diğer etkileri dikkate alınmalıdır. Çocuklar etanolün etkilerine yetişkinlerden daha duyarlı olabilir (Uyarı ve önlemler için Pediyatrik Kullanım bölümüne bakınız).

Enjeksiyon Yeri Reaksiyonu

Ekstravazasyona sekonder reaksiyonlar dahil, enjeksiyon yeri reaksiyonları genellikle hafif olmuş ve eritem, yumuşaklık, deride renk değişmesi ya da enjeksiyon yerinde terleme şeklinde kendini göstermiştir. Bu reaksiyonlar 24-saatlik infüzyonla 3-saatlik infüzyonda olduğundan daha sık gözlenmiştir. Farklı bir yerde farklı bir bölgeye EBETAXEL uygulanmasını takiben daha önce ekstravazasyon olan bir yerde deri reaksiyonlarının reküre etmesi, yani "tekrarı" nadiren rapor edilmiştir. Flebit, selülit, indurasyon, deride eksofoliyasyon, nekroz ve fibroz gibi daha ciddi olaylar EBETAXEL güvenlilik çalışmasında ender olarak bildirilmiştir. Bazı vakalarda enjeksiyon yeri reaksiyonları ya uzun süreli bir infüzyon sırasında ortaya çıkmış ya da bir hafta ila on gün geç görülmüştür.

Halen ekstravazasyon reaksiyonları için bilinen spesifik bir tedavi yoktur. Ekstravazasyon olasılığı bulunduğu için, ilaç uygulanması sırasında infüzyon yerinin yakından gözlenerek infiltrasyon olasılıklarının kontrol edilmesi önerilir.

Karaciğer Yetmezliği

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda toksisite riski (özellikle III - IV. Derece miyelosupresyon) artabilir. 3 ve 24 saatlik infüzyonlar için tavsiye edilen doz ayarlaması "*Pozoloji ve uygulama şekli*" bölümündeki tabloda verilmiştir.

Hastalar miyelosupresyon ön bulguları bakımından yakından izlenmelidir.

Pediyatrik Kullanım

EBETAXEL'in pediyatrik hastalardaki güvenliliği ve etkinliği kanıtlanmamıştır. EBETAXEL'in 3 saatlik intravenöz infüzyonla $350 \text{ mg}/\text{m}^2$ 'den $420 \text{ mg}/\text{m}^2$ 'ye kadar giden dozlarda uygulandığı bir klinik çalışmada MSS toksisitesi raporları (nadiren ölüme bağlantılı) alınmıştır. Çok büyük olasılıkla toksisite kısa bir infüzyon süresinde verilen EBETAXEL taşıyıcısındaki etanol bileşiminin yüksek dozu ile ilişkilidir. Antihistaminlerin eşzamanlı kullanımı bu etkiyi yoğunlaştırabilir. Paklitakselin kendisinin direkt bir etkisinin olabileceği de göz ardı edilememekle birlikte, bu çalışmada kullanılan

yüksek dozlar (önerilen yetişkin dozunun iki katından daha fazla) EBETAXEL'in bu popülasyondaki güvenliliği değerlendirilirken dikkate alınmalıdır.

Geriyatrik Kullanım

İleri derecede yumurtalık kanseri, meme kanseri veya NSCLC tedavisinin güvenliliğini ve etkinliğini değerlendiren sekiz klinik çalışmada EBETAXEL alan 2228 hasta ve adjuvan meme kanseri çalışmasında EBETAXEL alacak şekilde randomize edilen 1570 hasta arasında 649 hasta (%17) 65 yaş veya üzerinde, bunlardan 49'u da (%1) 75 yaş veya üzerindedir. Çalışmaların çoğunda, ciddi miyelosupresyon yaşlı hastalarda daha sık görülürken, bazı çalışmalarda ciddi nöropati yaşlı hastalarda daha yaygın olmuştur. NSCLC ile ilgili iki klinik çalışmada, EBETAXEL ile tedavi edilen yaşlı hastalarda kardiyovasküler olayların görülme sıklığı daha yüksek olmuştur. Etkinlikle ilgili tahminler, yaşlı ve genç hastalarda aynı gibi görünür, ancak çalışmaya katılan yaşlı hastaların sayısının düşük olması nedeniyle karşılaştırmalı etkinlik kesin olarak belirlenememiştir. Yumurtalık kanserinin tedavisiyle ilgili bir çalışmada, yaşlı hastalar, genç hastalara oranla daha düşük bir ortalama hayatta kalma oranı sergilemiş, ancak diğer etkinlik parametrelerinin hiçbiri genç grubun lehinde olmamıştır.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Başka ilaçların EBETAXEL üzerindeki etkisi:

Sisplatin

Klinik kombinasyon çalışmalarında EBETAXEL'in sisplatinden ÖNCE uygulanması ile karşılaştırıldığında, EBETAXEL sisplatinden SONRA verildiği zaman, daha belirgin miyelosupresyon ve paklitaksel klerensinde yaklaşık % 33 azalma görülür.

Sitokrom P450 2C8 ve 3A4 Substratları, İndükleyicileri ve İnhibitörleri

EBETAXEL metabolizması sitokrom P450 izoenzimleri CYP2C8 ve CYP3A4 tarafından katalize edilir. EBETAXEL bilinen sitokrom P450 izoenzimleri CYP2C8 ve CYP3A4 substratları, inhibitörleri (eritromisin, fluoksetin, gemfibrozil) ya da indükleyicileri (rifampisin, karbamazepin, fenitoin, efavirenz, nevirapin) ile eşzamanlı uygulandığı zaman dikkatli olunmalıdır. *İn vitro* olarak, paklitakselin 6 α -hidroksipaklitaksele metabolize olması bazı ajanlarca (ketokonazol, verapamil, diazepam, kinidin, deksametazon, siklosporin, teniposid, etoposid ve vinkristin) inhibe edilmiş, ama kullanılan konsantrasyonlar normal terapötik dozları takiben *in vivo* olarak bulunanları geçmiştir. Testosteron, 17 α -etinil estradiol, retinoik asit, montelukast ve CYP2C8'in spesifik bir inhibitörü olan kersetin de *in vitro* 6 α -hiroksipaklitaksel oluşumunu inhibe etmiştir. Paklitakselin farmakokinetiği CYP2C8 ve/veya CYP3A4 substratları, indükleyicileri ya da inhibitörleri olan komponentlerle etkileşmeler sonucu *in vivo* olarak da değiştirilebilir.

Simetidin

Paklitakselin klerensi ön tedavi olarak uygulanan simetidinden etkilenmez.

EBETAXEL'in başka ilaçlar üzerindeki etkisi:

Doksorubisin

EBETAXEL doksorubisinden ÖNCE ve önerilenden daha uzun infüzyon süreleri kullanılarak uygulandığı zaman, kombine EBETAXEL ve doksorubisin kullanımı ile daha derin nötropenik ve stomatit episodları ile karakterize sıra etkileri gözlenmiştir (EBETAXEL 24 saatte, doksorubisin 48 saatte uygulanmıştır). Doksorubisinin (ve aktif metaboliti doksorubisinolün) plazma seviyeleri EBETAXEL ve doksorubisinin kombine uygulanması ile

artabilir. Ancak, bolus doksorubisin ve 3-saatlik EBETAXEL infüzyonu uygulanarak yapılan bir çalışmanın verilerinde toksisite paterni üzerinde sıranın bir etkisine rastlanmamıştır.

EBETAXEL'in metastatik meme kanserinin birinci basamak tedavisinde önerilen dozlaması, paklitaksel ve doksorubisin yakın aralıkla uygulandıklarında doksorubisinin ve aktif metabolitlerinin eliminasyonu azalabileceğinden, doksorubisinden 24 saat sonradır.

Epirubisin

Literatürdeki raporlar, bir epirubisin metaboliti olan epirubisinolün plazma seviyelerinin, paklitaksel ve epirubisin kombine halde kullanıldığında artabileceğini öne sürmektedir. Artan epirubisinol plazma seviyelerinin klinik önemi bilinmemektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik Kategorisi: D.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çeşitli deneysel modellerde paklitakselin teratojen, embriyotoksik ve mutajen olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle üreme dönemindeki erkek ve bayan hastalar ve partnerleri tedavinin bitiminden itibaren en az 6 ay süreyle etkin doğum kontrol yöntemleri kullanmalıdırlar. Erkek hastalar paklitaksel tedavisi nedeniyle oluşabilecek geri dönüşsüz infertilite olasılığından dolayı, tedavi öncesinde spermelerinin dondurularak saklanabileceği konusunda bilgilendirilmelidir.

Gebelik dönemi

EBETAXEL gebe bir kadına verildiğinde fetusa zarar verebilir. EBETAXEL'in tavşanlarda embriyo ve fetus üzerinde toksik olduğu ve sıçanlarda fertilitiyi azalttığı da gösterilmiştir. Gebe kadınlarda yapılmış çalışma yoktur. Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar, EBETAXEL ile tedavi sırasında gebe kalmaktan kaçınmaları konusunda uyarılmalıdırlar. Eğer EBETAXEL gebelik sırasında kullanılırsa veya hasta bu ilacı alırken gebe kalırsa hasta muhtemel tehlike konusunda bilgilendirilmelidir.

Laktasyon dönemi

Paklitakselin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. EBETAXEL ile tedavi sırasında emzirme durdurulmalıdır.

Üreme yeteneği /Fertilite

EBETAXEL'in fertilitiyi azalttığı sıçanlarda gösterilmiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

EBETAXEL etanol içerdiği için merkezi sinir sistemi üzerine olası etkisi ve diğer etkileri göz önünde tutulmalıdır. Ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonlarının riskini azaltmak için verilen ön tedavilerin MSS üzerinde yapabileceği muhtemel etkiler dikkate alınmalıdır.

Hastalar araç ve makine kullanırken dikkatli olmaları konusunda uyarılmalıdırlar.

4.8. İstenmeyen etkiler

Yan etkilerin sıklığı ve şiddeti EBETAXEL tedavisi alan; over, meme, küçük hücreli olmayan akciğer veya Kaposi sarkomu hastalarında genellikle benzer olmuştur. Ancak AIDS'e bağlı Kaposi sarkomu olan hastalarda daha sık ve şiddetli hematolojik toksisite, enfeksiyonlar (fırsatçı enfeksiyonlar* dahil) ve ateşli nötropeni görülebilir. Bu hastalar daha düşük doza ve destekleyici tedaviye gereksinim duyabilir.

*Sitomegalovirüs, *Herpes simplex*, *Pneumocystis carinii*, *M. avium intracellulare*, özofageal kandidiyazis, kriptosporidyozis, kriptokokal menenjit ve lökoensefalopati

Klinik Deneyimde ve Pazarlama Sonrası Deneyimde Bildirilen İstenmeyen Yan Etkiler
Aşağıdaki sıklık grupları kullanılmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $\leq 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $\leq 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $\leq 1/1000$); çok seyrek ($\leq 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Çok yaygın: Enfeksiyon

Yaygın olmayan: Septik şok

Bilinmiyor: Kriptokokal menenjit, sepsis, lökoensefalopati, fırsatçı enfeksiyon, sitomegalovirüs enfeksiyonu, *Pneumocystis carinii* enfeksiyonu, *Mycobacterium avium* kompleks enfeksiyonu, özofageal kandidiyazis, kriptosporidial gastroenterit, pnömoni, *Herpes simplex*, idrar yolu enfeksiyonu, üst solunum yolu enfeksiyonu, sinüzit, rinit

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Kemik iliği yetmezliği, kanama, nötropeni, anemi, trombositopeni, lökopeni,

Seyrek: Febril nötropeni

Bilinmiyor: Akut miyeloid lösemi, miyelodisplastik sendrom, hematotoksisite, platelet sayısında azalma

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Aşırı duyarlılık reaksiyonları, kızarma

Yaygın olmayan: Solunum sıkıntısı, anjiyoödem, genel ürtiker

Bilinmiyor: Anafilaktik şok, anafilaktik reaksiyon (fatal sonuçlanabilen)

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Bilinmiyor: Anoreksi

Psikiyatrik hastalıklar

Bilinmiyor: Konfüzyonel durum

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Nörotoksisite, periferik nöropati, anormal görsel uyarılmış potansiyeller

Bilinmiyor: Grand mal nöbet, otonomik nöropati, ensefalopati, konvülsiyon, periferik motor nöropati, sersemlik, koordinasyon anormalliği, hipertoni, parestezi, baş ağrısı, uykusuzluk

Göz hastalıkları

Bilinmiyor: Optik sinir bozukluğu, gözde kıvılcım çakması, fotopsi, görsel yüzen cisimcikler

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Bilinmiyor: Duyma kaybı, ototoksisite, vertigo, kulak çınlaması

Kardiyak hastalıklar

Çok yaygın: Anormal elektrokardiyogram

Yaygın: Bradikardi

Yaygın olmayan: Miyokardiyal enfarktüs, kardiyomiyopati, ventriküler taşikardi, atriyoventriküler blok ve taşikardi

Bilinmiyor: Ventriküler yetmezlik, kardiyak yetmezlik, konjestif kalp yetmezliği, atriyal fibrilasyon, ejeksiyon fraksiyonunda azalma, supraventriküler taşikardi, iletim bozukluğu, ekstrasistoller, sinus bradikardi, elektrokardiyogram repolarizasyon anormalliği

Vasküler hastalıklar

Çok yaygın: Hipotansiyon

Yaygın olmayan: Tromboz, hipertansiyon, tromboflebit

Bilinmiyor: Şok, flebit

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Bilinmiyor: Solunum yetmezliği, pulmoner embolizm, pulmoner fibröz, intersitisyel akciğer hastalığı, radyasyon pnömonisi, dispne, akciğer zarında efüzyon, burun kanaması, öksürük

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Karın ağrısı, diyare, bulantı, kusma

Bilinmiyor: Barsak tıkanması, barsak perforasyonu, mezenterik tromboz, iskemik kolit, pankreatit, psödomembranöz kolit, nötropenik enterokolit, asit, özofajit, mukozal enflamasyon, kabızlık

Hepato-bilier hastalıklar

Yaygın: Aspartat aminotransferazda artış, kan alkalın fosfatazında artış, karaciğer fonksiyon testi anormalliği

Yaygın olmayan: Kan bilirubininde artış

Bilinmiyor: Hepatik nekroz (fatal sonuçlanabilen), hepatik ensefalopati (fatal sonuçlanabilen)

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok yaygın: Alopesi

Yaygın: Cilt ve tırnak değişiklikleri

Bilinmiyor: Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz, multiform eritem, eksfoliyatif dermatit, ürtiker, recall fenomeni, ciltte dökülme, ciltte fibroz, selülit, kaşıntı, döküntü, eritem, onikoliz, akne

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Çok yaygın: Artralji, miyalji

Yaygın olmayan: Bel ağrısı

Bilinmiyor: Ekstremitelerde ağrı

Böbrek ve idrar hastalıkları

Bilinmiyor: Böbrek yetmezliği, böbrek toksisitesi

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Ekstravazasyon, enjeksiyon bölgesi reaksiyonu, lokalize ödem, ağrı, dokuda sertleşme, yumuşaklık, ciltte renk değişimi, titreme, zedelenme

Bilinmiyor: Dehidrasyon, pireksi, ödem, göğüs ağrısı, hiperhidroz, asteni, kırıklık

Araştırmalar

Bilinmiyor: Kan kreatinin seviyesinde yükselme

Tek-Ajan Çalışmalarındaki Yan Etki Deneyimlerinin Ortak Analizi

Başka türlü belirtilmediği sürece, aşağıdaki tartışma klinik çalışmalarda tek-ajan EBETAXEL ile (135 veya 175 mg/m² dozlarından biriyle ve 3 veya 24 saatlik uygulamayla) tedavi edilen solid tümörleri olan 812 hastanın genel güvenlilik veritabanını yansıtmaktadır.

Hematolojik toksisite: EBETAXEL'in doz kısıtlayıcı en önemli toksisitesi kemik iliği süpresyonudur. En önemli hematolojik toksisite olan nötropeni doza ve plana bağlı olmuş ve genellikle hızla reversibl olmuştur. Ciddi nötropeni (<500 hücre/mm³) 24-saatlik infüzyonla 3-saatlik ile olduğundan daha sık görülmüştür; infüzyon süresinin miyelosüpresyon üzerindeki etkisi dozdan daha fazla olmuştur. Nötropenide kümülatif ilaç alımı ile artış olmamıştır ve daha önce radyasyon tedavisi görmüş hastalarda daha sık veya daha şiddetli olarak ortaya çıkmamıştır.

Enfeksiyon episodları çok yaygın olarak gözlenmiş ve bütün hastaların %1'inde fatal olmuştur ve bunlara sepsis, pnömoni ve peritonit dahildir. İdrar yolu enfeksiyonları ve üst solunum yolu enfeksiyonları en sık rapor edilen enfeksiyöz komplikasyonlar olmuştur. İleri HIV hastalığı ve kötü prognozlu AIDS'e bağlı Kaposi sarkomu olan immun sistemi baskı altında bulunan hasta popülasyonunda, hastaların % 61'inde en az bir fırsatçı enfeksiyon rapor edilmiştir. Ciddi nötropeni gelişen hastalarda G-CSF dahil destek tedavisi kullanımı önerilir.

Hastaların yüzde yirmisinin trombosit sayımları tedavideyken en az bir defa 100000 hücre/mm³'ün altına düşmüştür; %7'sinin trombosit sayımı en kötü <50000 hücre/mm³ düzeyinde olmuştur. Kanama episodları bütün kürlerin %4'ünde ve bütün hastaların %14'ünde rapor edilmiştir, ama hemorajik episodların çoğunluğu lokalize olmuş ve bu olayların sıklığı dozu ve planı ile bağlantısız bulunmuştur.

Nörolojik: Tek ajan EBETAXEL alan hastalarda nörolojik belirtilerin sıklığı ve şiddeti genellikle doza bağlı olmuştur. Periferik nöropati sıklığı kümülatif dozla artmıştır. Parestezi genellikle hiperestezi şeklinde ortaya çıkar. Periferik nöropati bütün hastaların %1'inde EBETAXEL'in kesilme sebebi olmuştur. EBETAXEL tedavisinin kesilmesi ile birlikte bir kaç ay içinde sensor semptomlar iyileşmiş ve kaybolmuştur. Daha önceki tedaviler sonucu oluşmuş nöropatiler EBETAXEL tedavisi için bir kontrendikasyon değildir.

Literatürdeki seyrek anormal görme raporları hastalarda inatçı optik sinir zararları olabileceğini hatırlatmaktadır.

Aşırı duyarlılık reaksiyonları (ADR): Bütün hastalara EBETAXEL'den önce ön tedavi uygulanmıştır. Aşırı duyarlılık reaksiyonlarının şiddeti ve sıklığı EBETAXEL dozu ve planından etkilenmemiştir. Bu ciddi reaksiyonlar sırasında en sık gözlenen semptomlar dispne, kızarma göğüs ağrısı ve taşikardi olmuştur. Ayrıca karın ağrısı, ekstremitelerde ağrı, terleme ve hipertansiyon da bildirilmiştir. Özellikle kızarma ve döküntü gibi minor aşırı

duyarlılık reaksiyonları terapötik müdahale veya EBETAXEL tedavisinin bırakılmasını gerektirmemiştir.

Enjeksiyon Yeri Reaksiyonu: Enjeksiyon yeri reaksiyonları genellikle hafif olmuş ve lokalize ödem, ağrı, eritem, yumuşaklık, sertlik şeklinde kendini göstermiştir. Bazen ekstremitasyon, selülit ile sonuçlanabilir. Bazen ekstremitasyona bağlı olarak ciltte kabuklaşma ve soyulma bildirilmiştir. Ayrıca ciltte renk değişikliği de görülebilir. Bu reaksiyonlar 24-saatlik infüzyonla, 3-saatlik infüzyonla olduğundan daha sık görülmüştür. Bazı vakalarda, enjeksiyon yeri reaksiyonunun ortaya çıkması ya uzun süreli bir infüzyon sırasında ortaya çıkmış ya da bir hafta ila 10 günlük bir gecikme görülmüştür.

Kardiyovasküler: Bütün hastaların %12'sinde ve uygulanan bütün kürlerin % 3'ünde infüzyonun ilk 3 saati içinde hipotansiyon görülmüştür. Bütün hastaların %3'ünde ve bütün kürlerin %1'inde infüzyonun ilk 3 saati içinde bradikardi gözlenmiştir. Klinik çalışmalarda sinus bradikardi, sinus taşikardi ve prematüre vuruşlar gibi repolarizasyon anormallikleri şeklindeki elektrokardiyogram (EKG) değişiklikleri gözlenmiştir. EBETAXEL tedavisi süresince hastaların <%1'inde ciddi kardiyak iletim anormallikleri bildirilmiştir. Eğer hastalar belirgin iletim anormalliği geliştirirse, uygun tedavi uygulanmalı ve EBETAXEL tedavisi süresince sürekli elektrokardiyografik izleme yapılmalıdır.

Gastrointestinal (GI) Toksikite: Bütün hastalarda çok yaygın olarak bulantı/kusma, diyare ve mukozit kaydedilmiştir. Mukozit plana bağlı olmuş ve 24-saatlik infüzyonla, 3-saatlik infüzyonla olduğundan daha sık görülmüştür.

EBETAXEL ile tek başına ve diğer kemoterapötik ajanlarla kombine olarak tedavi edilen hastalarda G-CSF'nin birlikte uygulanmasına rağmen nadiren nötropenik enterokolit (tiflit) gözlenmiştir.

Aşağıda tek ajan EBETAXEL uygulaması ile (klinik çalışmalarda tedavi edilen 812 hasta) veya EBETAXEL ile pazarlama sonrası deneyimde bildirilen yan etkiler verilmiştir.

Aşağıdaki sıklık grupları kullanılmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $\leq 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $\leq 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $\leq 1/1000$); çok seyrek ($\leq 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Çok yaygın: Enfeksiyon

Yaygın olmayan: Septik şok

Seyrek: Pnömoni, sepsis

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Miyelosupresyon, nötropeni, anemi, trombositopeni, lökopeni, ateş, kanama

Seyrek: Febril nötropeni

Çok seyrek: Akut miyeloid lösemi, miyelodisplastik sendrom

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Minör aşırı duyarlılık reaksiyonları (daha çok kızarma ve döküntü)

Yaygın olmayan: Tedavi gerektiren belirgin aşırı duyarlılık reaksiyonları (örn; hipotansiyon, anjiyonerotik ödem, solunum sıkıntısı, genel ürtiker, ödem, bel ağrısı, titreme)

Seyrek: Anafilaktik reaksiyonlar (fatal sonuçlar)

Çok seyrek: Anafilaktik şok

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok seyrek: Anoreksi

Psikiyatrik hastalıklar

Çok seyrek: Konfüzyonel durum

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Nörotoksisite (genelde periferik nöropati)

Seyrek: Motor nöropati (minor distal zayıflık ile sonuçlanan)

Çok seyrek: Otonomik nöropati (paralitik ileus ve ortostatik hipotansiyon ile sonuçlanan), Grand mal nöbetler, konvülsiyonlar, ensefalopati, sersemlik, baş ağrısı, ataksi

Göz hastalıkları

Çok seyrek: Geri dönüşlü optik sinir ve/veya görsel bozukluklar (skotomda kıvılcım çakması), özellikle önerilen dozdan daha yüksek dozlar alan hastalarda fotopsi ve görsel yüzen cisimcikler

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Çok seyrek: Duyma kaybı, kulak çınlaması, vertigo, ototoksisite

Kardiyak hastalıklar

Çok yaygın: Anormal EKG

Yaygın: Bradikardi

Yaygın olmayan: Kardiyomiyopati, asemptomatik ventriküler taşikardi, bigemineli taşikardi, AV blok ve senkop, miyokard enfarktüsü

Çok seyrek: Atriyal fibrilasyon, supraventriküler taşikardi

Vasküler hastalıklar

Çok yaygın: Hipotansiyon

Yaygın olmayan: Hipertansiyon, tromboz, trombofilebit

Çok seyrek: Şok

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Seyrek: Dispne, akciğer zarında efüzyon, solunum yetmezliği, intersitisyel pnömoni, akciğer fibrosisi, pulmoner embolizm

Çok seyrek: Öksürük

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Bulantı, kusma, diyare, mukoza enflamasyonu

Seyrek: Barsak tıkanması, barsak perforasyonu, iskemik kolit, pankreatit

Çok seyrek: Mezenterik tromboz, psödomembranöz kolit, özafajit, kabızlık, asit

Hepato-bilier hastalıklar

Çok seyrek: Karaciğer nekrozu (fatal sonuçlanabilen), karaciğer ensefalopatisi (fatal sonuçlanabilen)

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok yaygın: Alopesi

Yaygın: Geçici ve hafif tırnak ve cilt değişiklikleri

Seyrek: Kaşıntı, döküntü, eritem, flebit, selülit, ciltte dökülme, nekroz ve fibroz, radyasyon recall

Çok seyrek: Stevens-Johnson sendromu, epidermal nekroliz, multiform eritem, eksfoliyatif dermatit, ürtiker, onkoliz (tedavi alan hastalar el ve ayaklarına güneş koruyucu sürmelidirler)

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Çok yaygın: Artralji, miyalji

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları (lokalize ödem, ağrı, eritem, dokuda sertleşme, nadiren ekstremitasyon selülit ile sonuçlanabilir)

Seyrek: Asteni, kırıklık, pireksi, dehidrasyon, ödem

Araştırmalar

Yaygın: AST (SGOT) değerlerinde ciddi yükselme, alkalın fosfataz değerlerinde ciddi yükselme

Yaygın olmayan: Bilirubin seviyelerinde ciddi yükselme

Seyrek: Kan kreatinin seviyelerinde yükselme

Kombinasyon Tedavisi Çalışmalarından Elde Edilen Yan Etki Deneyimleri

Aşağıdaki tartışma sisplatin ile kombine olarak EBETAXEL alan daha önce tedavi görmemiş over kanseri ya da NSCLC olan hastalar, En İyi Destekleyici Bakım ile birlikte tek-ajan EBETAXEL alan ameliyatın mümkün olmadığı NSCLC olan hastalar, adjuvan uygulamada doksorubisin/siklofosfamid'den sonra EBETAXEL alan meme kanserli hastalar, birinci basamak tedavi olarak EBETAXEL ile birlikte trastuzumab alan metastatik meme kanserli hastalar ve AIDS'e bağlı Kaposi sarkomu olan hastaları yansıtmaktadır. Ayrıca, pazarlama sonrası deneyimlerinde ya da diğer klinik çalışmalarda bildirilen nadir olaylar da tanımlanmıştır.

EBETAXEL ile birlikte sisplatin: Over kanseri tedavisinde birinci basamak kemoterapi olarak 3 saatlik infüzyon şeklinde EBETAXEL'i takiben sisplatin ile tedavi edilen hastalarda, nörotoksisite, artralji/miyalji ve aşırı duyarlılık reaksiyonlarının, siklofosfamidi takiben sisplatin ile tedavi edilen hastalara göre daha sık ve şiddetli görüldüğü bildirilmiştir. Miyelosupresyonun, 3 saatlik infüzyonla EBETAXEL'i takiben sisplatin tedavisinde siklofosfamidi takiben sisplatin tedavisine göre daha seyrek ve hafif olduğu görülmüştür. CA139-209 ve CA139-022'de nörotoksisitenin çapraz çalışma karşılaştırması, EBETAXEL ve sisplatin 75 mg/m² ile kombine verildiğinde, 3 saatlik infüzyon ile 175 mg/m² dozda EBETAXEL ile ciddi nörotoksisite görülme sıklığı 24 saatlik infüzyon ile 135 mg/m² doza göre daha yaygın olduğunu göstermiştir. EBETAXEL ile birlikte sisplatin tedavisi gören hastalarda, jinekolojik kanserlerin tedavisi sırasında tek başına sisplatin tedavisi ile kıyaslandığında böbrek yetmezliği riskinde artış görülebileceği bildirilmiştir.

EBETAXEL ile birlikte trastuzumab: Metastatik meme kanserinin birinci basamak tedavisinde tek ajan EBETAXEL'e kıyasla EBETAXEL'in trastuzumabla kombine olarak 3 saatlik infüzyonla uygulanması sonucu daha sık bildirilen advers etkiler (EBETAXEL ve trastuzumab ile ilişkisin bakılmaksızın); kalp yetmezliği, enfeksiyon, titreme, ateş, öksürük, döküntü, artralji, taşikardi, diyare, hipertoni, epitaksi, akne, *Herpes simplex*, kazara yaralanma, uykusuzluk, rinit, sinüzit ve enjeksiyon yeri reaksiyonudur. Sıklıklardaki

farklılıklar EBETAXEL/trastuzumab kombinasyon tedavisinin tek ajan EBETAXEL tedavisine kıyasla daha fazla sayıda ve daha uzun süreli olmasından kaynaklanıyor olabilir. EBETAXEL/trastuzumab kombinasyonu ve tek ajan EBETAXEL tedavisinde ciddi yan etkiler benzer oranlarda bildirilmiştir.

EBETAXEL ile birlikte doksorubisin: Metastatik meme kanserinde önceden tedavi edilmemiş ve kemoterapi almamış hastalarda EBETAXEL ve doksorubisin kombinasyon tedavisinde konjestif kalp yetmezliği bildirilmiştir.

Miyokardiyal enfeksiyon olayları seyrek bildirilmiştir. EBETAXEL tedavisi alan ve özellikle antrasiklinler ile kemoterapi almış hastalarda kardiyak disfonksiyon ve sol ventriküler enjeksiyon fraksiyonunun redüksiyonu veya ventriküler yetmezlik tipik olarak bildirilmiştir.

EBETAXEL ile birlikte radyoterapi: Eşzamanlı radyoterapi alan hastalarda radyasyon pnömoniti bildirilmiştir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

EBETAXEL doz aşımının bilinen bir antidotu yoktur. Başlıca komplikasyonlar kemik iliği süpresyonu, periferik nörotoksisite ve mukozit şeklindedir. Pediyatrik hastalardaki doz aşımaları akut etanol toksisitesi ile bağlantılı olabilir (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ajanlar
ATC Kodu: L01CD01

Etki mekanizması:

EBETAXEL'in aktif maddesi paklitaksel antineoplastik bir ajandır. Paklitaksel tübülün dimerlerinden mikrotübül toplanmasını artıran yeni bir antimikrotübül ajanıdır. Depolimerizasyonu önleyerek mikrotübülleri stabilize eder. Bu stabilizasyon sonucu, hayati interfaz ve mitotik hücre fonksiyonları için gerekli olan mikrotübül ağının normal dinamik reorganizasyonu inhibe olur. Paklitaksel ayrıca hücre siklusu boyunca anormal mikrotübül demetlerinin oluşumunu ve mitoz esnasında mikrotübül multipl asterlerini indükler.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Paklitakselin farmakokinetiği 300 mg/m² dozuna kadar geniş bir dozlama aralığında ve 3 ila 24 saatlik infüzyonlarda değerlendirilmiştir. Sonuçlar, paklitakselin farmakokinetiğinin artan dozlar ile birlikte C_{maks} ve EAA'daki orantılı olmayan artış ile birlikte nonlineer ve doygun olduğunu göstermiştir. Toplam vücut klerensi, paklitakselin plazma konsantrasyonu arttıkça azalma gösterir.

İntravenöz uygulamayı takiben, paklitaksel plazma konsantrasyonlarında bifazik sapma göstermektedir. Başlangıçtaki hızlı sapma periferik kompartmanlara dağılımı ve ilacın eliminasyonunu temsil etmektedir. Bir sonraki faz, periferik kompartmanlardan paklitakselin yavaş olarak geriye taşınması ile ilişkilidir. 135 ve 175 mg/m² dozlarında ve 3 ve 24 saatlik infüzyonlarda ortalama terminal yarılanma ömrü 13.1–52.7 saat aralığındadır ve total vücut klerensi 12.2 ile 23.8 l/saat/m²'dir. Ortalama kararlı durum dağılım hacmi 198 ila 688 l/m²'dir ki bu paklitakselin yaygın ekstravasküler dağılımının ve/veya dokulara bağlandığının göstergesidir.

Sistemik paklitaksel ölçümlerindeki değişkenlik, başarılı tedavi uygulamaları için ölçülen EAA₍₀₋₄₎ ile kıyaslandığında düşüktür; çoklu doz uygulamalarında paklitakselin birikimine dair bir kanıt yoktur.

Emilim:

İntravenöz uygulanır.

Dağılım:

İlacın ortalama % 89'u serum proteinlerine bağlanır ve simetidin, ranitidin, deksametazon ya da difenhidramin paklitakselin proteinlere bağlanmasını etkilemez.

Biyotransformasyon:

İnsan karaciğeri mikrozomları ve doku dilimleri ile yapılan *in vitro* çalışmalar paklitakselin başlıca sitokrom P450 izozimi CYP2C8 tarafından 6 α -hidroksipaklitaksele metabolize edildiğini göstermiştir; ayrıca CYP3A4 iki minör metabolit olan 3'-*p*-hidroksipaklitaksel ve 6 α , 3'-*p*-dihidroksipaklitaksele metabolize eder. *In vitro* olarak, paklitakselin 6 α -hidroksipaklitaksele olan metabolizması bir takım ajanlarca inhibe edilmiştir (*bknz. bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri*).

Eliminasyon:

EBETAXEL'in 15-275 mg/m² dozlarda 1, 6 ve 24 saatlik infüzyonlar şeklinde intravenöz uygulanmasını takiben dozun % 1,3 ila % 12,6'sı değişmeden idrara geçer; bu durum yoğun bir böbrek dışı klerensin göstergesidir. 3-saatlik infüzyonla radyoaktif olarak işaretli 225 ya da 250 mg/m² EBETAXEL dozu uygulanan beş hastada radyoaktivitenin %14'ü idrarda bulunmuş ve %71'i 120 saatte feçesle atılmıştır. Bulunan toplam radyoaktivite dozun %56'sı ila %101'i arasında değişmiştir. Feçeste bulunan uygulanan radyoaktivitenin ortalama %5'i paklitaksel olmuş, özellikle 6 α -hidroksipaklitaksel olmak üzere metabolitler dengeyi sağlamışlardır.

Doęrusallık/Doęrusal Olmayan Durum:

Artan dozlarda uygulanan 3 saatlik infüzyonlar doğrusal olmayan farmakokinetik sonuçlar vermiştir. 135 mg/m²lik doz % 30 artırılarak 175 mg/m²'ye çıkartıldığı zaman C_{maks} ve eğri altındaki alan (EAA) değerleri sırasıyla % 75 ve % 81 artmıştır.

Tedavi gören hastanın sistemik EBETAXEL'e verdiği cevaplar arasında çok fazla fark yoktur, çoklu tedavi kürlerinde paklitakselin biriktiğine dair herhangi bir bulgu yoktur.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği: Böbrek yetmezliğinin paklitaksel atılımı üzerindeki etkisi araştırılmamıştır.

Karaciğer yetmezliği: Paklitakselin 3-saatlik infüzyonunun atılımı ve toksisitesi, farklı derecelerde karaciğer yetmezliği olan 35 hasta üzerinde değerlendirilmiştir. Normal bilirubin düzeyli hastalara oranla, bilirubin seviyesi normal üst sınırın (NÜS) ≤ 2 katı olan hastalarda uygulanan 175 mg/m² plazma paklitaksel maruziyeti artmış, ancak, toksisite sıklığında veya seviyesinde herhangi bir belirgin artış görülmemiştir. Serum toplam bilirubin >2 kat NÜS olan 5 hastada istatistiksel açıdan belirgin olmayan düzeyde ciddi miyelosupresyon, daha da azaltılmış bir dozda (110 mg/m²) görülmüş, ancak plazma maruziyetinde herhangi bir artış gözlenmemiştir (Pozoloji ve uygulama şekli-karaciğer yetmezliği ve özel kullanım uyarıları ve önlemleri-karaciğer yetmezliği bölümlerine bakınız).

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

EBETAXEL'in karsinojenik potansiyeli incelenmemiştir. EBETAXEL'in *in vitro* (insan lenfositlerinde kromozom aberasyonları) ve *in vivo* (farelerde mikronükleus testi) olarak klastojen olduğu gösterilmiştir. EBETAXEL Ames testinde ya da CHO/HGPRT gen mutasyon tayininde mutajenik değildir. EBETAXEL alan sıçanlarda fertilitede azalma ve implantasyon sayısında ve canlı fetus sayısında azalma görülmüştür. EBETAXEL'in organojenez sırasında tavşanlarda embriyotoksik ve fetotoksik olduğu da gösterilmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Polioksil hint yağı (polioksil kastor yağı)

Etanol

6.2. Geçimsizlikler

Seyreltilmemiş konsantrenin plastize edilmiş PVC ekipmanı veya infüzyon için solüsyon hazırlamak amacıyla kullanılan cihazlar ile temasından kaçınılmalıdır. Hastanın, PVC infüzyon torbaları veya setlerinden süzülen DEHP [di-(2-etilheksil)ftalat] maruziyetini en aza indirmek için seyreltilmiş EBETAXEL çözeltileri şişelerde (cam, polipropilen) veya plastik torbalarda (polipropilen, poliolefin) saklanmalı ve polietilen-astarlı uygulama setleriyle uygulanmalıdır.

Bu tıbbi ürün, bölüm 6.6'da belirtilenler dışında başka tıbbi ürünler ile karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

36 ay.

Multidoz (çoklu kullanım): İlk açıldıktan sonra 28 gün süreyle flakon içeriği fiziksel/kimyasal olarak stabildir.

Seyreltikten sonraki saklama koşulları için Bölüm 6.4'e bakınız.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

EBETAXEL enjektabl çözelti flakonları, ışıktan korumak amacıyla orijinal ambalajları içinde 25°C'nin altındaki oda sıcaklıklarında saklanır.

EBETAXEL flakonu içinde çökelti gelişebileceği için dondurulmamalıdır. Böyle çökeltiler flakonu tekrar 25°C'ye (oda sıcaklığı) getirerek çözündürülebilir. Önceden dondurulmuş flakon içeriği çözündürüldüğünde çökelti tekrar çözünmemişse ve çözelti bulanık ve bulutlu ise o flakon atılmalıdır. Donma EBETAXEL'in raf ömrünü kısaltmaz.

Hastaya uygulanmak için hazırlanmış infüzyon çözeltisi, 25°C'de ve 2-8°C'de saklandığında 48 saat süreyle fiziksel ve kimyasal özelliklerini muhafaza ettiği gösterilmiştir.

Mikrobiyolojik açıdan ürün seyreltikten sonra hemen kullanılmalıdır. Eğer hemen kullanılmazsa, kullanım için saklama süresi ve saklama şartları kullanıcının sorumluluğundadır ve seyreltme kontrollü ve valide aseptik şartlarda gerçekleştirilmediği takdirde bu süre 2-8°C'de 24 saatten daha uzun olmamalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, ağız lastik tıpa üzerine metal kapışon ve plastik kapak ile kapatılmış, 16.6 ml. çözelti içeren renksiz cam flakon

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

EBETAXEL sitotoksik bir antikanser ilacıdır ve dikkatle kullanılmalıdır. Çözelti seyreltmeleri özel alanlarda sorumlu personel tarafından aseptik koşullarda yapılmalıdır. Eldiven kullanılmalıdır. Deri ve mukoz membranlarla temas etmemesi için gereken önlemler alınmalıdır. Eğer EBETAXEL deriyle temas ederse derhal su ve sabunla yıkanmalıdır. Mukoz membranlarla temas ederse bol suyla yıkanmalıdır. Lokal maruziyeti takiben karıncalanma, yanma ve kızarıklık görülmüştür. İnhalasyonu takiben dispne, göğüs ağrısı, gözlerde yanma, boğazda yanma ve bulantı rapor edilmiştir. Ekstravazasyon ihtimaline karşı, ilaç uygulanması sırasındaki muhtemel infiltrasyon için infüzyon bölgesinin yakından izlenmesi önerilir.

Buzdolabında saklanan açılmamış flakonlarda oda sıcaklığına ulaşınca biraz çalkalamayla çözünen bir tortu oluşur. İlacın kalitesi etkilenmez. Eğer çözelti bulanıksa ya da tortu çözülüyorsa o flakon atılır. Dondurulan üründe olumsuz bir etki oluşmaz.

EBETAXEL mikropor membranı 0.22 mikron'dan büyük olmayan in-line filtre ile uygulanmalıdır. PVC kaplı tübün giriş ve çıkış ağzının kısa tutulduğu filtre sistemlerinde önemli DEHP sızıntısı olmamaktadır.

EBETAXEL infüzyondan önce %0,9 sodyum klorür enjeksiyonu, %5 dekstroz enjeksiyonu, %5 dekstroz ve %0,9 sodyum klorür enjeksiyonu ya da %5 dekstrozlu Ringer çözeltisi ile son konsantrasyon 0,3-1,2 mg/mL olacak şekilde aseptik tekniklerle seyreltilmelidir.

Çözelti hazırlandıktan sonra formülün taşıyıcı maddesine bağlı olarak dumanlı bir görünüm alabilir. Mikropor membranı 0.22 mikron'dan küçük olan in-line bir filtre ile uygulanmalıdır. Bir in-line filtre içeren IV tüpünden geçen çözeltide önemli bir potens kaybı kaydedilmemiştir.

EBETAXEL çözeltileri cam, polipropilen ve poliolenin kaplarda hazırlanmalı ve saklanmalıdır. Polietilen line'lı olanlar gibi PVC içermeyen uygulama setleri kullanılmalıdır.

Çökmeye neden olabileceğinden, aşırı çalkalama, vibrasyon veya sallamadan kaçınılmalıdır. Kullanımdan önce infüzyon setleri geçimli bir seyreltici ile çalkalanmalıdır.

Flakon tıpasının çökmesine ve dolayısıyla sterilitenin bozulmasına yol açabileceklerinden Chemo-Dispensing Pin aleti ya da sivri uçlu benzer aletler kullanılmamalıdır.

Uygun kullanım ve antikanser ilaçların atılması ile ilgili prosedürler göz önünde bulundurulmalıdır.

Cilt maruziyeti riskini en aza indirmek için EBETAXEL 100 mg/16,6 ml enjeksiyonluk çözelti içeren flakonu kullanırken her zaman sıvı ve hava geçirmez eldiven giyiniz. Buna klinik servislerde, eczanelerde, depolarda ve evde sağlık servislerinde yapılan ambalajın açılması ve inceleme, tesis içinde taşıma, dozun hazırlanması ve uygulanması gibi işlemler dahildir.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

EBV Sağlık Ürünleri Sanayi ve Tic. Ltd. Şti.
Rüzgarlıbahçe Mah. Kavak Sok. No: 12 Kavacık Beykoz/İstanbul
Tel: 0216 5378941
Faks: 0216 5378950

8. RUHSAT NUMARASI

19.11.2009 -129/39

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 19.11.2009

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ